

STIC-ILL

104/9

From: Spector, Lorraine
Sent: Tuesday, April 09, 2002 3:51 PM
To: STIC-ILL
Subject: ILL_Order 09/175017

390750

Groot-Wassink,
Zentralblatt fur Gynakologie
Aug. 27, 1967, 89(34):1240-9

Lorraine Spector
Primary Examiner
Art Unit 1647
CM1-10B11
(703)308-1793

Cesta

BEST AVAILABLE COPY

Zusammenfassung

Bericht über 31 Cerclagen der Cervix uteri. Die bevorzugte Methode war die nach Shirodkar. In einem Fall wurde die Methode bei deformierter Portio und habituellen Frühgeburten außerhalb einer Gravidität ausgeführt.

70% der Eingriffe verliefen positiv. 9 negativ verlaufende Fälle wurden analysiert. Die unangenehmste Komplikation ist der vorzeitige Blasensprung. Das Hauptanwendungsgebiet der Shirodkarschen Operation ist die Zervixinsuffizienz. Sie ist schwer zu erkennen, und nur eine genaue Beobachtung über einen längeren Zeitraum berechtigt zu dieser Diagnose. In unserem Material waren es 7 Fälle. In unklaren Fällen wurde eine Einreihung in habituelle Fehl- oder Frühgeburten vorgenommen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch hierunter echte Fälle einer Zervixinsuffizienz sind. Ein Optimum für den Zeitpunkt des Eingriffes konnten wir nicht finden. Jedoch sollte das Verfahren bei lebensfähiger Frühgeburt, d. h. nach dem 7. bis 8. Monat, nur in Ausnahmefällen angewandt werden (Kraatz).

Die durchschnittliche Tragzeit beträgt 2,7 Monate. Die Mehrzahl der Kinder wurde spontan geboren. Zweimal war eine Sectio, dreimal eine Episiotomie notwendig. Komplikationen in der Nachgeburts- und Wochenbettperiode liegen nicht oberhalb der Frequenz normaler Geburten. Mütterliche Erkrankungen vor und während der Gravidität haben infolge strenger Beachtung der Indikationsstellung und Vorbehandlung des Grundleidens in unserem Material keinen Einfluß auf den Ausgang. Die Nachbehandlung nach erfolgtem Eingriff besteht im wesentlichen in strenger Bettruhe und Progesterongaben. Diese Behandlungsform ist nach unserer Ansicht die mit dem geringsten Risiko. Die Selektion erfolgt bereits in der Schwangerenberatung und in der Poliklinik. Ist der Eingriff indiziert, so kann einer Vielzahl von Schwangeren geholfen und die perinatale Mortalität gesenkt werden.

Schrifttum

- Anselmino, 56. Sitzung d. Nordwdt. Ges. f. Gynäk., Mai 1959. — Antoine, T., Sitzung d. Öster. Ges. f. Gynäk., Nov. 1958; Wien. klin. Wschr. 71 (1959) 122. — Barter, R. H., C. M. Dusbabek und M. Tyndal, Amer. Ass. Obstetr. Gynec., H. Spr. 6-8, IX, 62. — Brandy, J. R., und J. H. Peterson, Amer. J. Obstetr. Gynec. 81 (1961) 1191. — Drac, P., M. Slabek, J. Kovkal und Z. Kypr, Čsl. gynaek. 18/42, 316. — Ehrat, R. Geburtsh. u. Frauenhk. 19 (1959) 338. — Fischer, J. J., Amer. J. Obstetr. Gynec. 84 (1962) 819. — Greene-Armeytage, U. B., und C. McBrowne, Brit. Med. J. 11 (1961) 128. — Grünberger, V. J., und G. Narik, Zbl. Gynäk. 83 (1961) 1078. — Horn, B., und R. Gimesh, Akus. ginek., Moskau 37 (1961) 44. — Lein, N., R. W. Stander und C. A. Hunter, J. Indiana Med. Ass. 53 (1960) 2017. — Pokorny, J., Čsl. gynaek. 29/43, 259. — Ranney, B., Contr. Ass. Obstetr. Gynec., Dallas, 25-27, X, 62. — Steinberg, W., Fertility and steril., N. Y. 9 (1958) 436. — Stöckli, A., Gynaecologia 152 (1961) 91. — Shirodkar, W. R., Antiseptic 52 (1955) 26, 299; Verh. Int. Gyn. Kongr., Genf 1954, 545. — Szendi, B., Zbl. Gynäk. 83 (1961) 1083. — Stoeckel, W., und H. Kraatz, Lehrbuch der Geburtshilfe, XIV, S. 1070. — Tarjan, Persönliche Mitteilung.

Anschr. d. Verf.: Dr. H. P. Prenzlau, 104 Berlin, Tucholskystr. 2

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Kraatz)

Vergleichende Untersuchungen über Ovulationsauslösung beim Menschen durch kombinierte Verabreichung von HCG und tierischem und menschlichem FSH¹

Von K. Groot-Wassink

Herrn Professor Dr. H. Kraatz zum 65. Geburtstag

Mit 11 Abbildungen

Die Therapie der Ovarialinsuffizienz mit Gonadotropinpräparaten gliedert sich bisher in drei wesentliche Entwicklungsphasen: Die erste umfaßt den Zeitraum der eigentlichen Entdeckung gonadotrop wirksamer Substanzen in der Hypophyse und

¹ Nach einem Vortrag vor der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin am 31. März 1967.

im Schwangerenharn, der mit Arbeiten von Zondek [1, 2], Aschheim [3, 4] und Philipp [5] 1926 bis 1930 an der Frauenklinik der Charité Berlin eingeleitet wurde. Arbeiten amerikanischer Autoren Engle [6], Evans und Simpson [7], Collip [8] und Wiesner und Crew [9] bestätigten die Ergebnisse und präzisierten die Unterscheidung einer follikelstimulierenden Substanz FSH und einer luteinisierenden Substanz LH aus dem Hypophysenvorderlappen sowie eines luteinisierend wirkenden Gonadotropin HCG aus der Plazenta, das, aus dem Schwangerenharn gewonnen, zuerst für therapeutische Zwecke benutzt werden konnte.

Die zweite Entwicklungsphase wurde 1930 durch die Entdeckung eines weiteren gonadotropen Wirkstoffes im Serum trächtiger Stuten durch Cole und Hart [10] eingeleitet, dem zunächst eine überwiegend follikelstimulierende Aktivität zugeschrieben wurde. Es entstand die Hoffnung, durch eine zyklusgerechte Zweiphasentherapie mit dem vermeintlichen follikelstimulierenden PMS und dem luteinisierenden HCG die Ovarialinsuffizienz gezielt behandeln zu können. Die Unzuverlässigkeit dieser Behandlungsform in der Praxis veranlaßte Buschbeck [11] noch 1962 in seiner Arbeit zu formulieren: „Die Injektion von Gonadotropinen hat wegen ihrer hohen Kosten, wegen Unklarheiten in der Dosierung und wegen Unsicherheit hinsichtlich des Effektes bisher nur geringe Bedeutung in der Praxis gefunden. Sie kann deshalb vorläufig außer Betracht bleiben“. Auch in einer Monographie von Ufer [12] über Hormontherapie findet sich 1960 noch kein Kapitel über Gonadotropintherapie.

Die dritte Entwicklungsphase begann 1958 bis 1960. Durch tierexperimentelle Untersuchungen angeregt, verwendete die schwedische Arbeitsgruppe Gemzell, Diczfalusy und Tillinger [13] 1958 erstmalig zur Behandlung der Ovarialinsuffizienz beim Menschen ein aus menschlichen Hypophysen hergestelltes Gonadotropinpräparat mit follikelstimulierender Wirkung. Die überraschend zuverlässigen klinischen Erfolge mit menschlichen Gonadotropinpräparaten wurden in den USA durch Buxton und Mitarb. [14], in England durch Crooke und Mitarb. [15], in Hamburg durch Bettendorf und Mitarb. [16] und in Israel durch Lunenfeld und Mitarb. [17] bestätigt. Durch einen hohen Prozentsatz induzierter Schwangerschaften bei ovarialinsuffizienten, z. T. sogar hypophysektomierten Frauen und Mehrlingsschwangerschaften, kam es zu einer Serie stark beachteter Veröffentlichungen. Diese beruhen alle auf der Grundvorstellung, daß für die gute klinische Wirksamkeit dieser Präparate deren Artspezifität entscheidend ist.

Während diese Untersuchergruppen sich auf die Herstellung menschlicher, hypophysärer Gonadotropinpräparate, und wegen Mangels an Ausgangsmaterial, auch auf die Extraktion von Menopausenharn zur Gewinnung eines artspezifischen Gonadotropinpräparates konzentrierten, wurde im VEB Arzneimittelwerk Dresden 1961 von Schäfer [18] in Zusammenarbeit mit dem unter Leitung von Prof. Dörner stehenden Institut für experimentelle Endokrinologie der Charité ein tierisches, hypophysäres Gonadotropinpräparat mit besonders hoher FSH-Aktivität entwickelt.

In einer Veröffentlichung von Dörner und Daume [19] (1961) über dieses tierische Gonadotropin mit tierexperimentellen Ergebnissen und einer ersten orientierenden klinischen Untersuchung an 11 amenorrhöischen Patientinnen erwies sich das Präparat als klinisch gut wirksam. 10 der 11 Patientinnen reagierten mit einem Östrogenanstieg im Harn, bei 9 Patientinnen wiesen die Strichkürrettagen nach der Behandlung Transformationszeichen auf. Schwangerschaften traten nicht ein. Die klinischen Untersuchungen wurden an unserer Klinik fortgesetzt. Wir konnten 1963 über 13 Frauen mit Ovarialinsuffizienz berichten, die mit dem tierischen, hypophysären FSH-aktiven Gonadotropinpräparat, das inzwischen das Warenzeichen Folistiman® erhielt, behandelt wurden [20]. Bei kombinierter Gabe mit HCG reagierten 10 der 13 Patientinnen mit erheblichem Anstieg der Östrogenausscheidung bis zu 860 µg/24 Std. Bei 6 Patientinnen fand sich nach der Behandlung in der Strichkürrettage sekretorische Transformation des Endometrium, bei einer Patientin konnten wir erstmalig eine Schwangerschaft mit dieser Behandlung induzieren.

Mit ähnlichen Ergebnissen bei noch kleineren oder etwa gleichgroßen Patientengruppen erfolgten zwei Veröffentlichungen 1964, von Flähmig, Preibsch und Breunig [21] sowie von Steinhoff und Dässler [22]. 1965 berichteten Kucera, Wodrig und Lober [23] über Veränderungen der Vaginalzytologie nach Anwendung des Folistiman®, aus denen ebenfalls eine starke Ovarstimulierung hervorging.

1964 erfolgte aus unserer Klinik eine weitere Veröffentlichung über die Wirksamkeit eines inzwischen in beschränktem Umfang verfügbaren menschlichen, hypophysären Gonadotropinpräparates, das ebenfalls im VEB Arzneimittelwerk Dresden von Schäfer entwickelt worden war. Entsprechend den bis dahin bekannten Ergebnissen bei Verwendung artspezifischer menschlicher Gonadotropinpräparate hatten wir eine wesentlich bessere Wirkung und die Induktion von Schwangerschaften von diesem Präparat erwartet. Das Ergebnis der Behandlung von zunächst 11 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz unterschied sich gegenüber unseren bisherigen Erfahrungen mit dem tierischen Präparat nicht und enttäuschte zunächst sehr [24, 25]. So erhob sich die Frage, ob die klinisch so eindrucksvollen Ergebnisse bei Verwendung menschlicher Gonadotropine wirklich auf deren Artspezifität zurückzuführen sind oder ob dafür nicht eher deren besonders hohe FSH-Aktivität verantwortlich sei. Wenn diese Vorstellung richtig ist, dann müßten auch mit dem tierischen Gonadotropinpräparat Folistiman® ähnliche Ergebnisse zu erzielen sein, wie sie von den ausländischen Untersuchungsgruppen von menschlichen Gonadotropinen berichtet wurden.

Wir versuchten dieser Frage durch Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse eines unausgesuchten, aber größeren Krankengutes unter Verwendung des tierischen, hypophysären Gonadotropin Folistiman® und des erwähnten menschlichen, hypophysären Gonadotropin nachzugehen.

Wir behandelten 128 Patientinnen mit Ovarialinsuffizienz, bei 13 bestand eine primäre Amenorrhoe, bei 79 eine überwiegend mehrjährige sekundäre Amenorrhoe, bei 36 eine anovulatorische Oligomenorrhoe. 47 Patientinnen äußerten Kinderwunsch, meist seit vielen Jahren. Alle Patientinnen waren normo- oder hypogonadotrop. Insgesamt wurden bei den 128 Patientinnen 326 Behandlungsserien ausgewertet. 99 davon wurden einschließlich der Erfolgskontrolle stationär, 227 ambulant durchgeführt. Vor der Behandlung wurden folgende Kontrollen durchgeführt:

1. Östrogenbestimmung im 24-Stunden-Harn nach Ittrich [26].
2. Pregnandiolbestimmung im 24-Stunden-Harn nach Waldi [27].
3. Strichkurettage vor der Therapie.
4. Gynäkologische Untersuchung.
5. Messung der Basaltemperatur.

Der Erfolg der Behandlung und die Beurteilung des Grades der Ovarstimulierung wurde nach folgenden Kriterien bewertet:

1. Auftreten einer Blutung.
2. Anstieg der Ausscheidung der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Harn nach Ittrich [26]. Als positiv wurde ein Anstieg auf mindestens das Doppelte des Ausgangswertes gerechnet.
3. Anstieg der Pregnandiolausscheidung im 24-Stunden-Harn. Als positiv wurden — bei Verwendung der Methode nach Waldi [27], die in der Sekretionsphase Werte von 1.1 bis 1.2 ergibt — alle Anstiege auf 1.4 und darüber gewertet.
4. Gynäkologische Untersuchung auf Zystenbildung. Als positive Reaktion galt die Vergrößerung des Ovar auf etwa Hühnereigröße.
5. Strichkurettage und histologische Untersuchung des Funktionszustandes des Endometrium.
6. Beurteilung der Basaltemperatur. Sie wurde besonders kritisch durchgeführt und als biphasisch nur diejenigen Kurven beurteilt, bei denen der Temperaturanstieg über 36,9 Grad eine längere Zeit nach Absetzen der Behandlung anhält.

Auch bei ambulanter Behandlung wurde versucht, dieses volle Programm einzuhalten. Wegen der Belastung der Patientinnen durch weite Anreise, Arbeits- und

Lohn
besti
liegtPreg
Beh

Gesamtöstrogene in 24h Harn

Ab
+
Ha
elr
da

Groot-Wassink, Ovulationsauslösung beim Menschen

1243

Lohnausfall mußte zum Teil auf die Durchführung einer Strichkürrettage und Harnbestimmung nach einer jeden Behandlungsserie verzichtet werden. Mindestens aber liegt in jedem dieser Fälle eines der genannten Kontrollkriterien vor.

Um die Zeitpunkte zu ermitteln, die für eine Kontrolle der Östrogen- und Pregnandiolausscheidung und für die Durchführung einer Strichkürrettage nach der Behandlungsserie am günstigsten waren, wurde durch Bestimmung des am zuver-

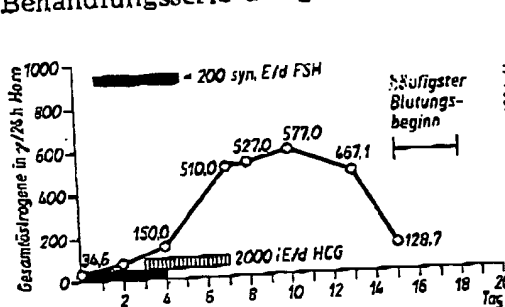


Abb. 1

Abb. 1. Dauer und Verlauf der Ovarialstimulierung durch eine FSH-HCG-Behandlungsserie (200 syn. E/die FSH + 2000 iE HCG jeweils über 4 Tage) dargestellt am Verhalten der Gesamtöstrogenauscheidung im 24-Stunden-Harn. Werte aus 16 Behandlungsserien vereinigt. — Abb. 2. Dauer und Verlauf der Ovarialstimulierung durch eine FSH-HCG-Behandlung, hohe Dosis (200 syn. E/die FSH über 10 Tage + 6000 iE/die HCG über 3 Tage) dargestellt am Verhalten der Gesamtöstrogenauscheidung im 24-Stunden-Harn. Werte aus 10 Behandlungsserien vereinigt

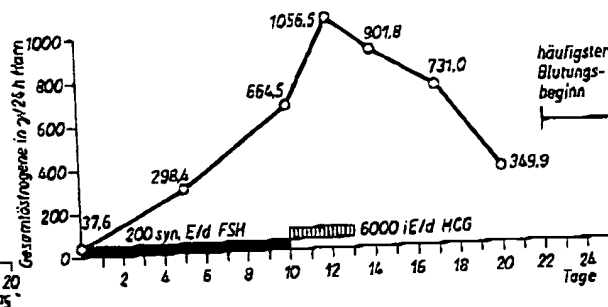


Abb. 2

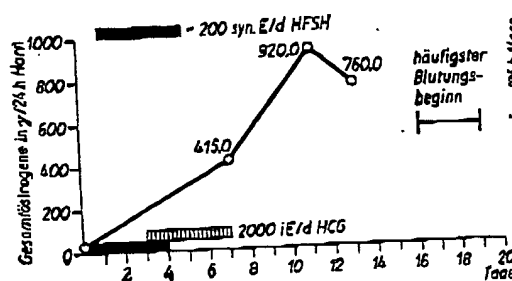


Abb. 3

Abb. 3. Dauer und Verlauf der Ovarialstimulierung durch eine HFSH-HCG-Behandlungsserie (200 syn. E/die HFSH + 2000 iE HCG jeweils über 4 Tage) dargestellt am Verhalten der Gesamtöstrogenauscheidung im 24-Stunden-Harn. Werte aus 5 Behandlungsserien zusammengefaßt. — Abb. 4. Dauer und Verlauf der Ovarialstimulierung durch eine HFSH-HCG-Behandlung, hohe Dosis (200 syn. E/die HFSH über 10 Tage + 6000 iE/die HCG über 3 Tage) dargestellt am Verhalten der Gesamtöstrogenauscheidung im 24-Stunden-Harn. Werte aus 5 Behandlungsserien zusammengefaßt

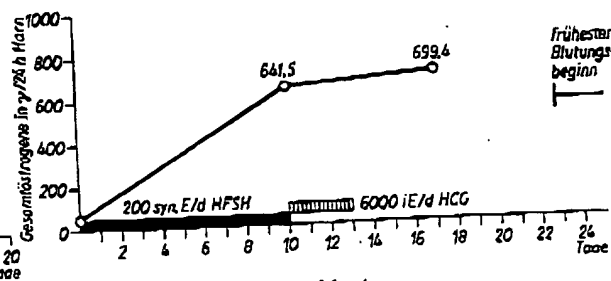


Abb. 4

lässigsten beeinflussbaren Reaktionskriterium — die Östrogenauscheidung — ermittelt, wann deren Anstieg erfolgt und wie lange etwa die Werte erhöht bleiben.

Aus den folgenden 4 Darstellungen geht zunächst hervor, daß die Reaktion des Ovar auf eine Behandlungsserie mit deutlicher Latenz erfolgt (Abb. 1).

Die Gipfelpunkte der Östrogenauscheidungskurven liegen in allen Fällen einige Tage nach der Beendigung der gesamten Behandlungsserie oder frühestens an deren Ende. Der Blutungsbeginn war am häufigsten etwa 10 bis 12 Tage nach dem Abschluß der Behandlungsserie zu beobachten. Dabei unterschieden sich in dem Abschlus der Behandlungsserien, die mit menschlichem Gonadotropin durchgeführt wurden gegenüber denen unter Verwendung von Folistiman®. Gleichzeitig ist die routinemäßig verwendete Dosierungsform erkennbar, die in einer Gruppe mit niedriger Dosierung — 4×200 synergistische Einheiten Folistiman® + 4×2000 iE Gonabion®, also HCG — betrug oder in einer Gruppe mit hoher Dosierung 10×200 synergistische Einheiten Folistiman® + 3×6000 iE HCG. In gleicher Form wurde das Human-FSH verwendet (Abb. 2, 3 und 4).

Die Tabelle I gibt eine Übersicht des gesamten Materials, wobei die einzelnen Reaktionskriterien unter dem Gesichtspunkt der Beeinflussung der vegetativen oder der generativen Ovarialfunktion gruppiert wurden. Aus der Spalte „Serien“ geht hervor, in wievielen Fällen das einzelne Reaktionsmerkmal geprüft wurde. Aus der unter „Blutung“ angeführten Zahl ist die Gesamtzahl der Behandlungsserien erkennbar. Es zeigt sich, daß in rund 80% der Serien die vegetative Ovarialfunktion sich stimulieren ließ, dagegen nur in knapp 40% die generative Ovarialfunktion. Beruhigend sind die sich gut entsprechenden Prozentzahlen.

Tabelle I. Übersicht der Häufigkeiten positiven oder negativen Ausfalles der einzelnen Reaktionskriterien aller Behandlungen ohne Rücksicht auf Dosis oder Art des Gonadotropin. „Serien“ = Anzahl der durchgeführten Kontrollen eines jeden Kriterium – Zahlen in Klammern = negativer Ausfall – Prozentzahlen = positive Reaktionen des Kriterium bezogen auf die Gesamtzahl der jeweils durchgeführten Kontrollen

		Ergebnisse sämtlicher Gonadotropinbehandlungen		
			Serien	
Vegetative Ovarialfunktion	Blutung:	positiv	326	265 = 81,3 %
		negativ		(61)
	Östrogene:	Anstieg	277	177 = 78,0 %
		kein Anstieg		(50)
Generative Ovarialfunktion	Pregnandiol:	Anstieg	226	88 = 38,9 %
		kein Anstieg		(138)
	Strichkürettage:	Sekretion	160	62 = 38,8 %
		Proliferation		(98)
	Basaltemperatur:	biphasisch	242	93 = 38,4 %
		monophasisch		(106)
		untypisch		(43)
Nebenwirkungen	Zysten:	positiv	231	64 = 27,7 %
		negativ		(167)

Tabelle II. Vergleichende Darstellung der Reaktionsausfälle der einzelnen Kontrollkriterien aller Behandlungsserien von FSH einerseits und HFSH andererseits ohne Berücksichtigung der Dosis. – „Serien“ = Anzahl der durchgeführten Kontrollen eines jeden Kriterium – Zahlen in Klammern = negative Ausfälle – Prozentzahlen = positive Reaktionen, bezogen auf die Gesamtzahl der jeweils durchgeführten Kontrollen

		Ergebnisse aller Behandlungsserien zusammengefaßt (Vergleich FSH – HFSH)				
			Serien	FSH	Serien	HFSH
Vegetative Ovarial- funktion	Blutung:	positiv	255	208 = 81,6 %	76	57 = 80,3 %
		negativ		(47)		(14)
	Östrogene:	Anstieg	158	121 = 76,6 %	69	56 = 81,2 %
		kein Anstieg		(37)		(13)
Generative Ovarial- funktion	Pregnandiol:	Anstieg	158	69 = 43,7 %	68	19 = 27,9 %
		kein Anstieg		(89)		(49)
	Strich- kürettage:	Sekretion	101	43 = 42,7 %	59	19 = 32,2 %
		Proliferation		(58)		(40)
	Basal- temperatur:	biphasisch	175	70 = 40,0 %	67	23 = 34,3 %
		mono- phasisch		(71)		(35)
		untypisch		(34)		(9)
Neben- wirkungen	Zysten:	positiv	162	41 = 24,2 %	69	23 = 33,3 %
		negativ		(121)		(46)

Die Tabelle II zeigt eine entsprechende Aufgliederung des gesamten Materials unter Gegenüberstellung der mit tierischem und mit menschlichem Gonadotropin durchgeführten Behandlungsserien, ohne Berücksichtigung der Dosis. Daraus geht hervor, daß sich in den Gruppen „tierisches FSH“ und „Human-FSH“ keine Überlegenheit des menschlichen Gonadotropin abzeichnet. Während die Beeinflussung der vegetativen Ovarialfunktion in gleicher Größenordnung erfolgt, ist aus den

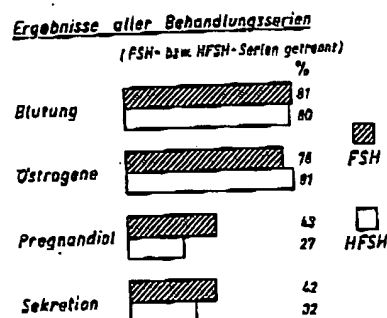


Abb. 5. Graphische Darstellung der positiven Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen aller Behandlungsserien FSH gegen HFSH

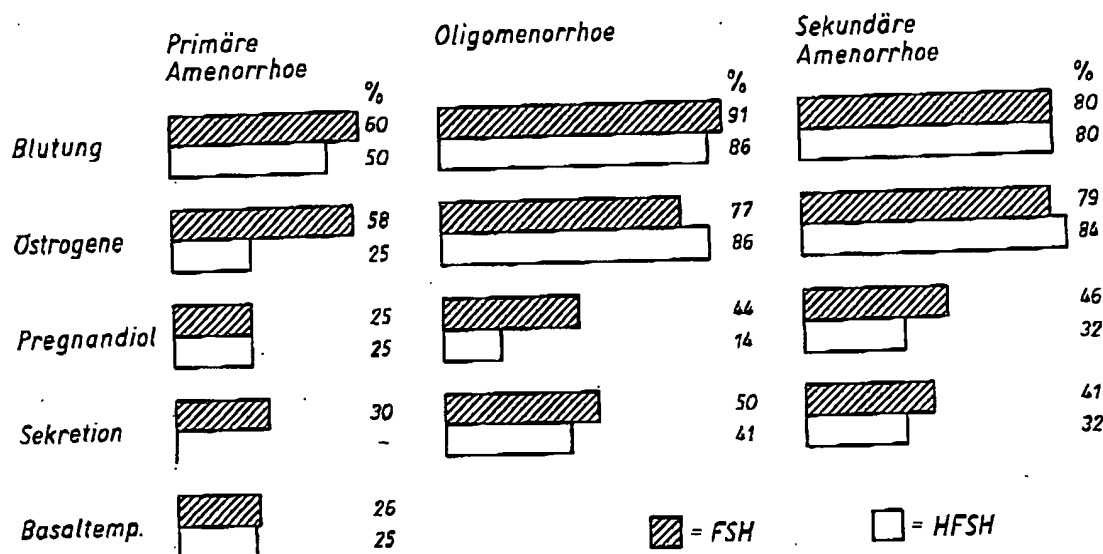


Abb. 6

Abb. 7

Abb. 8

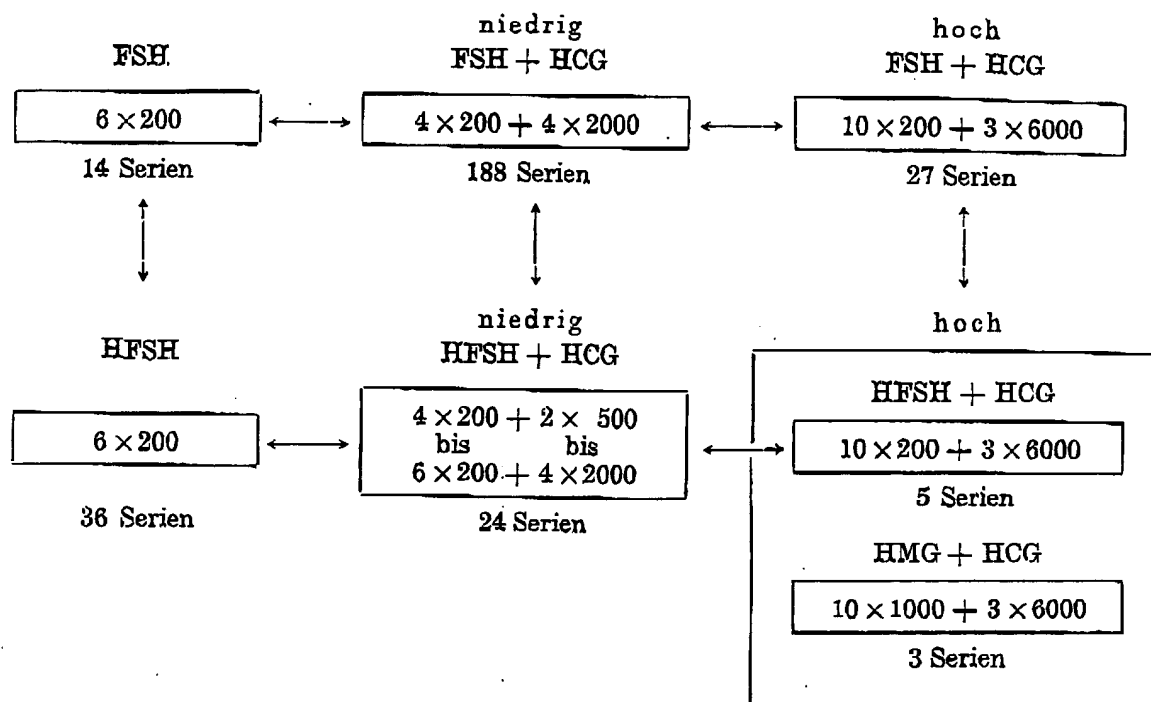
Abb. 6. Graphische Darstellung positiver Ergebnisse der Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen bei Patientinnen mit primärer Amenorrhoe nach Behandlung mit FSH bzw. HFSH unabhängig von der Dosis. — Abb. 7. Graphische Darstellung positiver Ergebnisse der Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen bei Patientinnen mit Oligomenorrhoe nach Behandlung mit FSH bzw. HFSH unabhängig von der Dosis. — Abb. 8. Graphische Darstellung positiver Ergebnisse der Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe nach Behandlung mit FSH bzw. HFSH unabhängig von der Dosis

Daten der generativen Ovarialfunktion eher eine leichte Überlegenheit des tierischen Gonadotropinpräparates erkennbar. Für das Kriterium „Pregnandiolanstieg“ ist der Unterschied bereits statistisch signifikant zugunsten des tierischen Präparates (Abb. 5).

Stellt man das gleiche Material wiederum unter Gegenüberstellung der Wirkungen des tierischen und des menschlichen Präparates, aber unter dem Gesichtspunkt der Diagnose zusammen, so ist auch hier keine besondere Wirksamkeit des artspezifischen Gonadotropin feststellbar (Abb. 6, 7 und 8).

Aus all diesen Daten läßt sich nachweisen, daß die Artspezifität eines Gonadotropinpräparates kein entscheidender Faktor für dessen klinische Wirksamkeit sein kann. Es erhob sich die Frage, inwieweit die Dosierungsgröße das Ergebnis beeinflußt. Wir gingen deshalb bei stationärer Behandlung auf die bereits erwähnte hohe Dosierungsform über. Sie entspricht der von Gemzell für seine HP-FSH angegebene Dosierung. Dadurch lassen sich aus unserem Material die aus der Übersicht erkennbaren Dosisgruppen zusammenstellen (Tab. III). Es wurde zunächst FSH und Human-FSH ohne Zugabe von HCG in gleicher Dosis von 6×200 synergistischen Einheiten, weiterhin FSH und Human-FSH in niedriger Dosis in Kombination mit

Tabelle III. Übersicht der in der Diskussion gegenübergestellten Dosisgruppen



HCG und in hoher Dosis und Kombination mit HCG verabfolgt. Die Ergebnisse waren folgende: Ohne Kombination mit HCG zeigt das menschliche Gonadotropin eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem tierischen Präparat. Mit beiden ist aber die generative Ovarialfunktion nur schlecht beeinflussbar. Bei Kombination mit HCG in niedriger Dosis gleichen sich die Ergebnisse in beiden Gruppen deutlich an. Die Stimulierung der entscheidenden generativen Ovarialfunktion gelingt jedoch nur in rund 35% der Behandlungsserien. Bei Verwendung des FSH oder des Human-FSH in hoher Dosis und ebenfalls in Kombination mit HCG erscheint das tierische Präparat gegenüber dem menschlichen leicht überlegen, und es gelingt die Stimulierung der generativen Ovarialfunktion in rund 80% der Behandlungsserien (Abb. 9, 10 und 11).

Daraus geht ebenfalls hervor, daß die zuverlässige klinische Wirksamkeit der Präparate eine Dosisfrage ist und nicht eine Frage der Artspezifität. Vergleichen wir die von uns in hoher Dosis unter Verwendung des tierischen, hypophysären Gonadotropin durchgeführten Behandlungsserien mit den Ergebnissen derjenigen Autoren, die mit menschlichen Gonadotropinen so beachtliche Erfolge erzielten [28, 29, 30], so geht daraus hervor, daß die generative Ovarialfunktion in etwa der gleichen Größenordnung mit dem tierischen Präparat stimulierbar war (Tab. IV).

Obwohl nur 47 der von uns behandelten 128 Patientinnen Kinderwunsch hatten, konnten wir in unserem gesamten Material 21mal eine Schwangerschaft unmittelbar auf eine Behandlung mit Folistiman® zurückführen, das sind 16,4% Schwangerschaften im Gesamtmaterial. Berechnet man jedoch die Zahl der bei Patientinnen

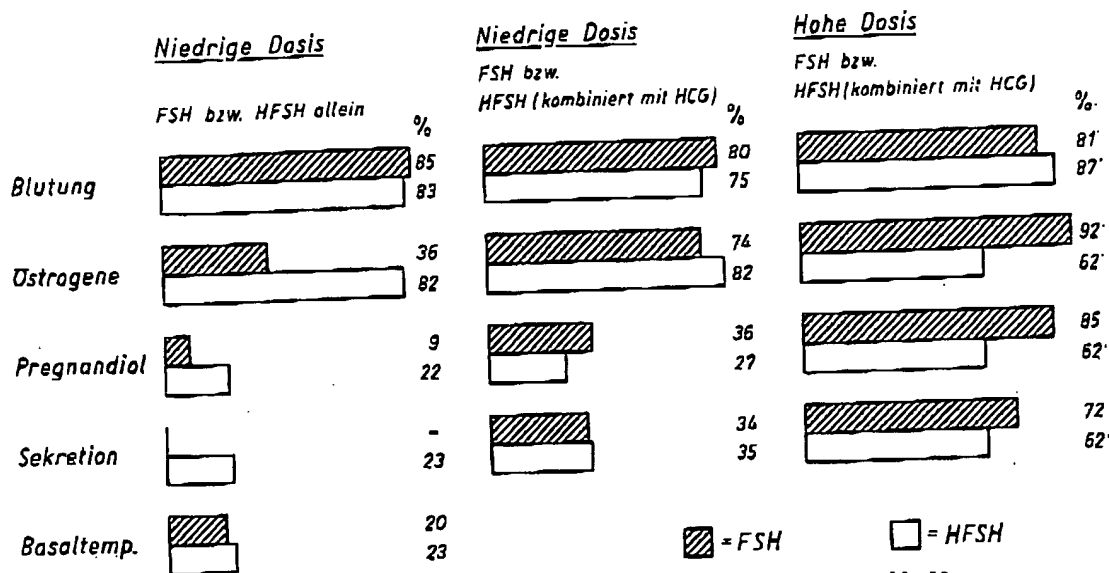


Abb. 9

Abb. 10

Abb. 11

Abb. 9. Graphische Darstellung der positiven Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen bei Behandlung mit FSH bzw. HFSH allein. — Abb. 10. Graphische Darstellung der positiven Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen bei Behandlung mit FSH bzw. HFSH (niedrige Dosis), kombiniert mit HCG. — Abb. 11. Graphische Darstellung der positiven Reaktionskriterien der Ovarialfunktionen bei Behandlung mit FSH bzw. HFSH (hohe Dosis), kombiniert mit HCG

Tabelle IV

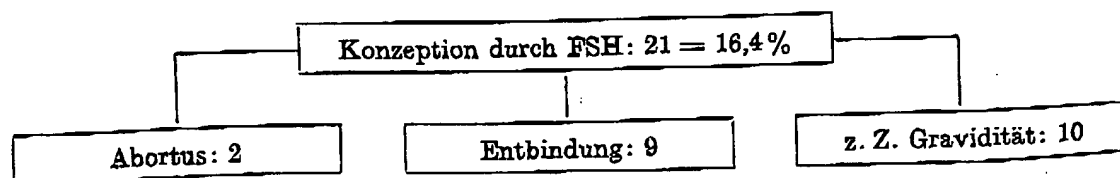
	Jahr	Serien	Ovulation	Gravidität
Lunenfeld (106)	1964	44	41 = 92,5 %	16 = 36,4 %
Bettendorf (8)	1965	58	57 = 98,4 %	6 = 15,4 %
Gemzell (66)	1965	66	47 = 71,3 %	18 = 27,3 %
Eigene Untersuchungen ..	1966	27	Sekretorische Phase 16 von 22 = 72,5 % Pregnanndiolanstieg 23 von 27 = 85,2 %	4 = 14,8 %

Tabelle V

Übersicht aller Schwangerschaften bei 128 Patientinnen mit HFS- bzw. HFSH-Behandlungen.

Schwangerschaften

Patientenzahl insgesamt: 128
Schwangerschaften insgesamt: 26 = 20,3 %



mit Kinderwunsch eingetretenen Schwangerschaften, so ergibt sich ein Prozentsatz von 25,5%, womit auch hier die Ergebnisse der Arbeitsgruppen Gemzell, Bettendorf und Lunenfeld weitgehend erreicht werden konnten. Es erfolgte bei uns keine Schwangerschaft nach Verabfolgung von Human-FSH (Tab. V).

Es bleibt noch zu klären, warum in der einzigen Gruppe der Zusammenstellungen — nämlich bei alleiniger Behandlung mit FSH oder mit Human-FSH ohne Kombination mit HCG — das menschliche Gonadotropin die günstigeren Ergebnisse aufwies. Dieser einzige dunkle Punkt in allen bisherigen Beobachtungen klärt sich auf durch eine von Schäfer, Dörner und Grychtolik [31] im Dezember 1966 veröffentlichte Testierung der von uns verwendeten FSH-Präparate gegenüber den international gebräuchlichen Vergleichsstandardsubstanzen. Aus dieser Testierung geht hervor, daß der FSH-ICSH-Quotient — also das Verhältnis der Teilaktivitäten für FSH und für ICSE — unseres menschlichen Gonadotropinpräparates 1,1 betrug, d. h., pro applizierter Substanzmenge wird etwa gleichviel FSH-Aktivität wie auch ICSE-Aktivität injiziert. Es handelt sich also bei der Injektion von Human-Gonadotropin allein de facto gar nicht um eine alleinige Behandlung mit Human-FSH, sondern bereits um eine ungewollte Kombinationsbehandlung auf Grund der stark luteinisierend wirkenden Teilkomponente dieses Präparates. Da im Gegensatz dazu bei alleiniger Anwendung des tierischen FSH wegen der hohen Reinheit des Präparates mit einem FSH-ICSE-Quotienten von 70 tatsächlich eine weitgehend alleinige Stimulierung des Ovar mit FSH erfolgte, muß dieses Präparat eine relativ geringe Wirksamkeit bei alleiniger Verabfolgung aufweisen. Wird es aber mit HCG kombiniert, dann wird dieser Mangel ausgeglichen, und es erweist sich das Folistiman® bereits in niedriger Dosierung den menschlichen Präparaten gleichwertig, in hoher Dosierung gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen.

Zur Frage der Nebenwirkungen ist zu sagen, daß Zystenbildungen des Ovar von mehr als Hühnereigröße bei niedriger Dosierung bei 16%, bei Verwendung der hohen Dosierung bei 59% der Behandlungsserien beobachtet wurden. Eine Dosisabhängigkeit ist also deutlich erkennbar, jedoch ist die individuelle Reaktionsfähigkeit des Ovar von Patientin zu Patientin außerordentlich verschieden. In Einzelfällen konnte die Entwicklung von Zysten bis zum Nabel beobachtet werden. Bei 2 Patientinnen, die mit derartigen großen Zysten reagierten, kam es neben wesentlichen subjektiven Beschwerden zu peritonealen Reizerscheinungen und zu Kreislaufkollaps. Derartig besorgniserregende Komplikationen bilden jedoch die Ausnahme. Die Rückbildung der Zysten erfolgt schnell. Nach 4 bis 6 Wochen sind keine Veränderungen des Ovar mehr tastbar. Hochdosierte Behandlungsserien sollten aber stets nur stationär erfolgen.

Somit spricht das gesamte, unter den verschiedensten Gesichtspunkten untersuchte Material dafür, daß die klinische Wirksamkeit einer Gonadotropinpräparation weniger eine Funktion der Artspezifität ist, sondern vielmehr von einer relativ hohen FSH-Teilaktivität eines Präparates und der applizierten Dosis abhängt.

Zusammenfassung

Bericht über Ergebnisse bei 128 Frauen mit Ovarialinsuffizienz, bei denen in insgesamt 326 Behandlungsserien tierisches oder menschliches, hypophysäres FSH in Kombination mit HCG verwendet wurde. Dabei ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede der Wirksamkeit des tierischen und des menschlichen FSH. Die Häufigkeit positiver Reaktionen der für eine Ovulationsauslösung sprechenden Kontrollkriterien, Pregnandiolanstieg und sekretorische Transformation des Endometrium, war in beiden Behandlungsgruppen lediglich von der applizierten Dosis abhängig. Insgesamt konnten 21 Schwangerschaften durch Anwendung des tierischen, hypophysären Gonadotropin erzielt werden, keine dagegen nach Verwendung des menschlichen, hypophysären Gonadotropin. Aus den Ergebnissen wird abgeleitet, daß für die klinische Wirksamkeit eines FSH-aktiven Gonadotropin nicht dessen Artspezifität, sondern allein die Relation der Teilaktivitäten von FSH/ICSE entscheidend ist.

Schrifttum

1. Zondek, B., und E. Aschheim, Dt. med. Wschr. 52 (1926) 343. — 2. Zondek, B., und E. Sulman, The antigonadotrophic factor. Baltimore 1942. — 3. Aschheim, S., Vortrag vor der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft, Dezember 1928: Zbl. Gynäk. 53 (1929) 1257. — 4. Aschheim, S., und B. Zondek, Klin. Wschr. 6 (1927) 1322. — 5. Philipp, E., Zbl. Gynäk. 54 (1930) 1553. — 6. Engle, B. T., Amer. Med. Ass. 93 (1929) 276. — 7. Evans, H. M., und M. E. Simpson, Amer. J. Physiol. 39 (1929) 381. — 8. Collip, J. B., J. Mount. Sinai Hosp. N. Y. 1 (1934) 28. — 9. Wiesner, B. P., und F. A. E. Crew, Proc. Roy. Soc. Med., London 50 (1930) 79. — 10. Cole, H. M., und G. H. Hart, Amer. J. Physiol. 93 (1930) 57. — 11. Buschbeck, H., Geburtsh. u. Frauenhk. 22 (1962) 818. — 12. Ufer, J., Hormontherapie in der Gynäkologie, 2. Aufl. Berlin 1960. — 13. Gemzell, C. A., und E. Diezfelusy und G. Tillinger, J. Clin. Endocr., Springfield 18 (1959) 1233. — 14. Buxton, C. L., und W. Herrmann, Amer. J. Obstetr. Gynec. 81 (1961) 684. — 15. Crooke, A. C., W. R. Butt, S. P. Carrington, R. Morris, R. F. Palmer und R. L. Edwards, J. Obstetr. Gynec. Brit. Empire 71 (1964) 571. — 16. Betten-dorf, G., M. Apostolakis und K. D. Voigt, Acta endocr., K'hn 41 (1962) 1, 14. — 17. Lunenfeld, B., S. Sulmovici und B. Volet, Acta endocr., K'hn Suppl. 51 (1960) 295. — 18. Schäfer, G., Pharmazie 16 (1961) 508. — 19. Dörner, G., und E. Daume, Klin. Wschr. 39 (1961) 1260. — 20. Groot-Wassink, K., Internatio-nales Symposium für Gynäkologie und Endokrinologie. Berlin 1963. — 21. Flähmig, M., W. Freibsch und M. Breunig, Zbl. Gynäk. 86 (1964) 193. — 22. Steinhoff, B., und C. G. Dässler, Zbl. Gynäk. 86 (1964) 1658. — 23. Kučera, F., W. Wodrig und R. Lober, Zbl. Gynäk. 87 (1965) 887. — 24. Groot-Wassink, K., Zbl. Gynäk. 88 (1966) 341. — 25. Groot-Wassink, K., Zbl. Gynäk. 83 (1967) 291. — 26. Ittrich, G., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 312 (1956) 1. — 27. Waldi, D., Klin. Wschr. 40 (1962) 827. — 28. Bettendorf, G., Geburtsh. u. Frauenhk. 22 (1962) 928. — 29. Gemzell, C. A., Fertility and steril., N. Y. 13 (1962) 153. — 30. Lunenfeld, B., Proc. II. Internat. Congress Endocrinology. London, Bd. II (1964) 184. — 31. Schäfer, G., G. Dörner und H. Grychtolik, Medicamentum 7 (1966) 353.

Anschr. d. Verf.: Dr. K. Groot-Wassink, 104 Berlin, Tucholskystr. 2, Universitäts-Frauenklinik

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. K r a a t z)

Die Ergebnisse der Kollumkarzinombehandlung an der Universitäts-Frauenklinik der Charité Berlin in den Jahren 1951 bis 1960

Von H.-U. Lau und D. Lamm

Mit 2 Abbildungen

Herrn Professor Dr. H. Kraatz zum 65. Geburtstag

Die Heilungsergebnisse des Kollumkarzinom haben in den letzten Jahrzehnten eine ständige Verbesserung erfahren, ja sie haben Werte erreicht, die man noch vor 30 Jahren für unmöglich hielt. Eine einheitliche Standardtherapie gibt es heute ebensowenig wie vor 30 Jahren. An vielen Behandlungszentren hat sich die 1933 von Stoeckel propagierte „elektive Therapie“ durchgesetzt. Sie stellt eine Kombination operativer und strahlentherapeutischer Methoden dar, wobei für jede Krebspatientin unter Berücksichtigung individueller Besonderheiten die Behandlung festgelegt wird, welche das beste Ergebnis verspricht. Wenn es irgend möglich war, wurden die Karzinome, über die in dieser Arbeit berichtet werden soll, operiert, wobei in der überwiegenden Mehrzahl die vaginale Radikaloperation zur Anwendung kam. Abdominale Radikaloperationen stellten Ausnahmen dar; sie wurden durchgeführt, wo gegen das vaginale Operieren Kontraindikationen bestanden. Fast allen Operationen folgten Röntgenbestrahlungen. Die Karzinome, welche nicht operiert werden konnten, wurden einer ausschließlichen Strahlenbehandlung unterzogen, wobei die kombinierte Radium-Röntgenbestrahlung als Methode der Wahl galt. Die Röntgenbestrahlung erfolgte protrahiert-fraktioniert.

In den Jahren 1951 bis 1960 wurden 2096 Kollumkarzinome der Gruppen I bis IV behandelt. (Über die in dieser Zeit in der Klinik aufgenommenen Oberflächenkarzinome hat Lisse in einer gesonderten Arbeit berichtet.) Der Tradition der

Zbl. Gynäk. 34²